

Costo-eficacia del uso de ramipril en pacientes de alto riesgo vascular en la Argentina

FERNANDO BOTTO, CRISTIAN VON-SCHULZ HAUSMANN[†], JORGE CUNEO, VICTOR HERRERA, DANIEL FERRANTE

RESUMEN

Objetivo

El presente trabajo se encaró con el propósito de realizar un análisis de costo-eficacia del uso de ramipril en pacientes de alto riesgo cardiovascular en la Argentina.

Material y métodos

Se realizó un análisis de costo-eficacia del ramipril *versus* placebo basado en los resultados de eficacia del estudio HOPE y en los costos y uso de recursos de nuestro medio. Se construyó un modelo sobre un árbol de decisiones, con la incorporación de los siguientes eventos: muerte, eventos cardiovasculares, desarrollo de nueva diabetes y complicaciones de la diabetes. El coeficiente de costo-eficacia incremental se calculó según: costo ramipril – costo placebo / expectativa de vida de ramipril – expectativa de vida de placebo. El resultado se expresó en pesos (\$) por año de vida salvada, es decir, el costo de un año de vida adicional por el uso de ramipril en relación con el placebo. Para evaluar el efecto de la incertidumbre de algunas asunciones sobre las conclusiones, se realizó análisis de sensibilidad.

Resultados

El análisis fue favorable para la utilización de ramipril. Para salvar un año de vida, el ramipril ahorró \$ 56, debido a una disminución en la incidencia de complicaciones. La relación de costo menor y mayor eficacia se mantuvo estable en el análisis de sensibilidad y solamente en la peor combinación constituyó un costo.

Conclusiones

Esta circunstancia para el ramipril, en la cual una estrategia de prevención constituye un ahorro, al combinar menor costo y mayor eficacia, es poco habitual para conductas de prevención cardiovascular, lo cual resalta el papel potencial de los inhibidores de la enzima convertidora aún muy poco utilizados en este contexto.

REV ARGENT CARDIOL 2003; 71: 16-22.

Recibido: 7/2002

Aceptado: 10/2002

Dirección para separatas:

Fernando Botto

Blanco Encalada 1543

(1428) Buenos Aires, Argentina.

e-mail: ferbotto@sion.com

Palabras clave

> Prevención cardiovascular – Ramipril – Costo-eficacia

INTRODUCCIÓN

En los últimos años varios estudios han demostrado la eficacia de la utilización de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) en determinados grupos de pacientes con infarto agudo de miocardio y/o deterioro severo de la función ventricular y complicaciones diabéticas (1-4) y, según datos de los Estados Unidos y países de Europa, dicha intervención genera una reducción significativa de los costos en salud. Recientemente, en el estudio HOPE, (5, 6) 9.297 pacientes sin deterioro de la función ventricular o insuficiencia cardíaca y con alto riesgo de sufrir eventos cardiovasculares fueron aleatorizados a recibir tratamiento prolongado con ramipril o placebo y se observó que el fármaco activo se asoció

con un riesgo menor de padecer complicaciones cardio-vasculares, con una reducción del 26% en la mortalidad cardiovascular ($p < 0,001$), del 20% en el riesgo de infarto de miocardio ($p < 0,001$), del 32% de padecer ACV ($p < 0,001$) y del 16% en el riesgo de muerte por cualquier causa ($p = 0,005$). También se redujeron las incidencias de revascularización, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca y complicaciones relacionadas con la diabetes. De acuerdo con esta información, el ramipril debería adicionarse al tratamiento estándar de un número elevado de pacientes con riesgos cardiovasculares aumentados, por lo cual es importante realizar un análisis de costo-eficacia sobre su uso. Sabemos que la utilización de recursos y sus costos son diferentes en distintos países del mundo, (7) por lo cual es necesario extender el análisis

[†] Para optar a Miembro Titular SAC

Programa de efectividad clínica. Escuela de Salud Pública de Harvard / Hospital Italiano / Universidad de Buenos Aires

sis del estudio HOPE a la práctica clínica en la Argentina con la incorporación de las dimensiones económicas y las tasas de utilización de recursos regionales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis de costo-eficacia del uso de ramipril en prevención secundaria de eventos cardiovasculares, apoyado en los resultados del estudio HOPE. Se desarrolló un modelo farmacoeconómico basado en un árbol de decisiones (Figura 1) que incorporó los resultados de eficacia del ensayo clínico y los costos y uso de recursos de nuestro medio. Se llevó a cabo desde la perspectiva del financiador, ya sea cobertura médica prepaga, obra social o sistema de salud pública.

a) **Estudio clínico:** el Estudio HOPE (5, 6) fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico e internacional sobre el uso de ramipril *versus* placebo, que incluyó 9.297 pacientes entre 1993 y 1995 en 267 centros en América y Europa. Fueron elegibles los pacientes mayores de 55 años con el antecedente de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV), enfermedad vascular periférica o diabetes, sumado a un factor de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, colesterol elevado, LDL elevado, tabaquismo o microalbuminuria documentada). Fueron aleatorizados a recibir ramipril 10 mg/día o placebo por un período de 4,5 años hasta el final del ensayo en abril de 1999. Todos los pacientes recibieron el tratamiento convencional para su condición, independientemente del grupo al que fueron asignados, que incluyó aspirina, diuréticos, antianginosos, antihipertensivos e hipolipemiantes, de acuerdo con el criterio del médico tratante. En la Tabla 1 se resumen los resultados principales.

b) **Estimación de la eficacia y análisis de costo-eficacia:** (8-11) la medida de la eficacia se expresa en años de vida salvados estimados a partir de los eventos del estudio clínico, considerándose el área entre las curvas de supervivencia. El cociente de costo-eficacia incremental del tratamiento con ramipril en relación con el tratamiento convencional se estimó mediante la siguiente fórmula: (costo de ramipril - costo de placebo) / (expectativa de vida ramipril - expectativa de vida placebo). La relación costo-eficacia incremental representa la diferencia en costo entre ambas estrategias en relación con su diferencia en eficacia (en este caso, años de vida salvados), es decir, el costo de un año de vida adicional por la utilización de ramipril en relación con el *status quo* (placebo).

ABREVIATURAS

ACV	Accidente cerebrovascular
CRM	Cirugía de revascularización miocárdica
EV	Expectativa de vida
IAM	Infarto agudo de miocardio
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
LDL	Lipoproteína de baja densidad
PTCA	Angioplastia coronaria transluminal percutánea

Se presumió una duración del tratamiento durante la expectativa de vida. La duración de la intervención también se denomina horizonte temporal en este tipo de análisis. Para continuar el análisis más allá de la duración del estudio HOPE se consideraron tasas de eventos y beneficio del ramipril constantes. Sobre la base de datos de la población argentina (12) y teniendo en cuenta la edad media de los pacientes del estudio HOPE (66 ± 7 años) y su distribución según el sexo (mujer/varón: 26,7% / 73,3%), se estimó una expectativa de vida de 15 años a partir de los 66 (calculada a partir de una expectativa al nacer de 71 años y aplicando tasas de mortalidad específicas por edad por el método de tablas de vida). (13)

La mortalidad anual se estimó con método de DEALE. (14, 15) La expectativa de vida en años (EV) del grupo placebo se calculó de la siguiente manera: $EV = 1 / (\text{mortalidad por edad y sexo} + \text{mortalidad cardiovascular grupo placebo})$. Para el grupo ramipril: $EV = 1 / (\text{mortalidad por edad y sexo} + \text{mortalidad cardiovascular grupo ramipril})$. Se consideró una reducción del riesgo por el tratamiento con ramipril constante durante la duración del estudio.

Las probabilidades de eventos también se calcularon con el método de DEALE a partir de la incidencia acumulada de eventos comunicada en el estudio HOPE y para lo cual se aplicó la siguiente fórmula: $\text{probabilidad anual} = -1 / \text{tiempo} \cdot [\ln(1 - \text{probabilidad acumulada})]$ (Tabla 2).

Se aplicó una tasa de descuento del 5%, tanto para los costos como para los efectos de las intervenciones.

c) **Estimación de los costos:** los parámetros de costos considerados fueron: 1) la terapia con ramipril, 2) los costos de los eventos cardiovasculares principales (IAM y ACV), 3)

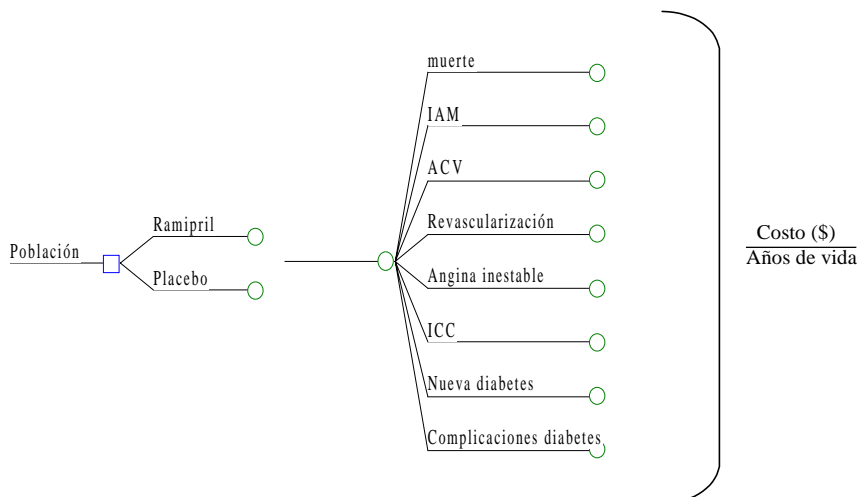


Fig. 1. Modelo de análisis de decisión para análisis de costo-eficacia.

Tabla 1
Resultados del estudio HOPE

	Ramipril N = 4.645 (%)	Placebo N = 4.652 (%)	Riesgo relativo	p
Puntos finales primarios				
Muerte cardiovascular	651 (14,0)	826 (17,8)	0,78	< 0,001
IAM	282 (6,1)	377 (8,1)	0,74	< 0,001
ACV	459 (9,9)	570 (12,3)	0,80	< 0,001
Muerte por cualquier causa	156 (3,4)	226 (4,9)	0,68	< 0,001
Puntos finales secundarios				
Revascularización	482 (10,4)	569 (12,2)	0,84	0,005
Hospitalización por angina inestable	743 (16,0)	854 (18,4)	0,85	0,001
Complicaciones de la diabetes	554 (11,9)	567 (12,2)	0,97	0,64
Hospitalización por ICC	303 (6,5)	356 (7,7)	0,85	0,038
Otros puntos finales				
ICC	141 (3,0)	161 (3,5)	0,87	0,22
Progresión de la angina	417 (9,0)	534 (11,5)	0,77	< 0,001
Nuevos diabéticos	1.107 (23,8)	1.222 (26,3)	0,88	0,003
Nefropatía diabética	102 (3,6)	155 (5,4)	0,66	< 0,001
IAM no fatal	144 (3,1)	185 (4,0)	0,78	0,027
Hospitalización por arritmia ventricular	14 (0,3)	28 (0,6)	0,50	0,0295
Ataque isquémico transitorio	11 (0,2)	24 (0,5)	0,46	0,0272
Angina inestable con cambios electrocardiográficos	45 (1,0)	64 (1,4)	0,70	0,0645
	175 (3,8)	181 (3,9)	0,96	0,71

IAM: Infarto agudo de miocardio. ACV: Accidente cerebrovascular. ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva.

Tabla 2
Probabilidades anuales de eventos estimadas y efecto del ramipril (calculados a partir del estudio HOPE)

	Placebo	Ramipril	RR ramipril
IAM	2,60	2,08	0,80
ACV	1,00	0,68	0,68
Revascularización	4,00	3,40	0,85
Angina inestable	2,50	2,45	0,98
ICC	0,70	0,62	0,88
Mortalidad vascular	2,44	1,81	0,74
Complicaciones de la diabetes	1,50	1,26	0,84
Nueva diabetes	0,67	0,44	0,66
Mortalidad $\dot{\text{a}}$ sexo y edad	6,60	6,80	1,03

IAM: Infarto agudo de miocardio. ACV: Accidente cerebrovascular. ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva.

los costos de las consecuencias secundarias (revascularización, hospitalización por angina, complicaciones relacionadas con la diabetes, diagnóstico de nueva diabetes y la hospitalización debida a insuficiencia cardíaca).

Al estimar el costo del grupo ramipril, se consideró únicamente el costo atribuido al fármaco, teniendo en cuenta el cumplimiento decreciente comunicado en el estudio HOPE y los costos de los eventos producidos en este grupo = costo de ramipril \cdot cumplimiento + $\dot{\text{a}}$ costo evento \cdot probabilidad evento grupo ramipril. El costo del placebo incluyó en forma similar los costos de los eventos y las probabilidades de los diferentes eventos en este grupo.

Con respecto al uso de recursos, se consideraron los indicados en la etapa intrahospitalaria y en el seguimiento ambulatorio:

1. En IAM y angina inestable: datos provenientes de las encuestas de la Sociedad Argentina de Cardiología y de una muestra de centros de la Capital Federal (n = 800), referidos a días de internación, tratamiento intrahospitalario, pruebas diagnósticas, tratamiento ambulatorio, reinternaciones y procedimientos de revascularización.

2. En ACV: datos de pacientes de una muestra de centros de la Capital Federal, referidos a días de internación, diagnóstico por imágenes, rehabilitación y tratamiento ambulatorio.

3. En procedimientos de revascularización y otros eventos: datos obtenidos de una muestra de centros, sistemas prepagos y obras sociales.

El cálculo de las unidades de costo se hizo de la siguiente manera:

1. Intrahospitalarios (internación índice y reinternaciones): a) microcosteo de una muestra de pacientes de un grupo de centros de todo el país, b) *case mix* (costo promedio según diagnóstico): se estimó un costo promedio de los recursos utilizados a partir de un promedio de precios comunicados en la misma muestra para los ítem más importantes (día cama en unidades de cuidados intensivos y generales, métodos complementarios, tratamientos intrahospitalarios, etc.).

2. Ambulatorios: se consideró el precio promedio de varios centros en la rehabilitación del ACV y el precio promedio de las consultas ambulatorias y los estudios diagnósticos (Tabla 3). Para calcular costos a partir de precios se utilizó una relación costo/precio de 0,90, es decir que se consideró una utilidad del sistema del 10%.

El costo del ramipril se obtuvo del manual Kairos para el precio de venta al público, tomando en cuenta que el financiador sólo se hace cargo del 50% del precio en el caso de sistemas prepagos y de obras sociales. Para el escenario público se consideró el precio de las licitaciones para hospitales públicos de la ciudad de Buenos Aires del año 2001 (datos de archivo Aventis Pharma).

No se incluyeron los costos de escasa magnitud relacionados con los eventos.

Los resultados se expresan en pesos (1 U\$S americano = 1 peso en el momento del análisis, octubre del 2001) (véase Tabla 3).

d) **Análisis de sensibilidad:** dada la incertidumbre de algunas estimaciones, se realizó un análisis de sensibilidad con los siguientes parámetros: costo del tratamiento y complicaciones ($\pm 50\%$ de los costos calculados), esperanza de vida (desde 5 años que fue lo comunicado por el estudio HOPE hasta la expectativa de vida de nuestra población de 66 años = 15 años), y eficacia del ramipril (utilizando los intervalos de confianza comunicados en el estudio HOPE). Se realizaron diferentes análisis de costos en el escenario de un financiador prepago, de obra social y del sistema público. Se informan relaciones de costo-eficacia (\$ por año de vida) para cada estrategia y situación y valores umbrales en los casos en los que la estrategia dominante (relación costo-eficacia mayor) cambie en los diferentes análisis de sensibilidad de una vía. Se realizó un análisis en el que se consideró el impacto de la inflación en el análisis en dos escenarios diferentes: 1) incorporando a los costos la inflación estimada para el año 2002 (51%, a partir de una proyección de la inflación mensual) sin considerar inflación en el futuro o 2) inflación anual durante los años siguientes (estimada en el 20%).

e) **Software:** el análisis se realizó con el *software* DATA 3.1.

RESULTADOS

Luego de considerar las probabilidades de eventos presu- midas en el seguimiento y de recolectar los datos de costos de acuerdo con lo descrito previamente, se desplegó el árbol de decisiones y se obtuvieron los re-

sultados principales del caso base (escenario de prepaga) que se presentan en la Tabla 4.

El análisis de costo-eficacia del ramipril fue muy favorable en relación con la práctica habitual. Para salvar un año de vida, en realidad el ramipril en términos relativos ahorró \$ 56, debido a una disminución en la incidencia de complicaciones costosas (Tabla 4). En realidad, podríamos decir que la estrategia de indicar ramipril fue más eficaz y de costo similar que la práctica habitual. Esta conclusión se mantuvo estable en el análisis de sensibilidad al variar los parámetros y sólo en las peores combinaciones pasó a constituir un costo en lugar de un ahorro, aunque con valores muy distantes de las prácticas habituales de prevención o de la terapéutica de enfermedades cardiovasculares (Tabla 5). Los resultados no se modificaron en forma significativa cuando se consideraron las tasas de descuento, los costos de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, angina inestable, insuficiencia cardíaca o diabetes, el escenario de obra social o sistema prepago y la reducción de riesgo de muerte por ramipril. En tanto, sufrieron modificación o fueron sensibles a las siguientes variables (Tabla 5):

1. Costo anual del ramipril: mayor costo-eficacia de la estrategia de ramipril para un costo anual menor de \$ 354 (costo del caso base \$ 300).

2. Beneficio del tratamiento con ramipril: mayor costo-eficacia para un riesgo relativo menor de 0,85.

3. Expectativa de vida: mayor costo-eficacia del ramipril a partir de una expectativa de vida de 71 años.

4. Probabilidad de IAM: mayor costo-eficacia a partir de un riesgo anual de IAM mayor del 1%.

5. Costo de revascularización: asumiendo 50% de PTCA y 50% de CRM: mayor costo-eficacia del ramipril a partir de un costo de \$ 7.261.

Al considerar el impacto de la inflación de 2002 (inflación estimada del 51%), la relación de costo-eficacia incremental fue de \$ 945,95 por año de vida salvado; es decir que, para conseguir el beneficio de un año adicional de vida, es necesario gastar \$ 945.95 por la indicación de ramipril en relación con la estrategia convencional. En el segundo escenario, la relación de costo-eficacia incremental fue de \$ 626 por año de vida salvado.

DISCUSIÓN

En tiempos de restricciones económicas importantes aplicadas al cuidado de la salud, las investigaciones de nuevas estrategias terapéuticas deben demostrar,

Tabla 3
Costos empleados en el análisis (en \$, año 2001)

	Sistema prepago	Obra social	Estado
Ramipril	300	300	300
IAM	8.300	4.100	2.600
ACV	10.000	7.000	5.000
Revascularización	11.000	9.300	8.000
Angina inestable	4.500	3.000	2.400
Diabetes	400	300	240
Insuficiencia cardíaca	2.000	1.500	1.200
Complicaciones de la diabetes	2.500	1.800	1.500

IAM: Infarto agudo de miocardio. ACV: Accidente cerebrovascular.

Tabla 4
Resultados del caso base*

Estrategia	Costo	Costo marginal	Eficacia	Eficacia marginal	Relación C/E	Relación C/E incremental
Ramipril	\$ 7.613,57		6,66		\$ 1.143,52	
Placebo	\$ 7.625,45	\$ 11,88	6,45	0,21 año	\$ 1.182,58	\$ -56,57

*Los resultados del caso base expresan los resultados considerando los valores de costos, eficacia y probabilidades estimadas del estudio HOPE y los promedios más representativos de nuestro medio

Tabla 5
Análisis de sensibilidad*

Costo de ramipril	\$ 200,00	\$ 250,00	\$ 300,00	\$ 350,00	\$ 400,00
Ramipril	\$ 1.060,99	\$ 1.102,25	\$ 1.143,52	\$ 1.184,78	\$ 1.226,04
Placebo	\$ 1.172,71	\$ 1.177,65	\$ 1.182,58	\$ 1.187,51	\$ 1.192,44
Mortalidad anual por sexo y edad	1,00%	5,80%	10,50%	15,30%	20,00%
Ramipril	\$ 2.519,09	\$ 1.179,83	\$ 1.052,28	\$ 1.004,19	\$ 978,94
Placebo	\$ 2.970,04	\$ 1.229,76	\$ 1.064,02	\$ 1.001,53	\$ 968,72
Costo de revascularización	\$ 5.000,00	\$ 7.500,00	\$ 10.000,00	\$ 12.500,00	\$ 15.000,00
Ramipril	\$ 907,21	\$ 1.005,67	\$ 1.104,13	\$ 1.202,59	\$ 1.301,05
Placebo	\$ 883,59	\$ 1.008,17	\$ 1.132,75	\$ 1.257,32	\$ 1.381,90
RR de mortalidad	0,64	0,698	0,755	0,813	0,87
Ramipril	\$ 1.110,32	\$ 1.129,41	\$ 1.148,50	\$ 1.167,58	\$ 1.186,67
Placebo	\$ 1.182,58	\$ 1.182,58	\$ 1.182,58	\$ 1.182,58	\$ 1.182,58
Riesgo de IAM	1,00%	2,00%	3,00%	4,00%	5,00%
Ramipril	\$ 1.019,84	\$ 1.095,95	\$ 1.172,06	\$ 1.248,17	\$ 1.324,28
Placebo	\$ 1.016,32	\$ 1.118,63	\$ 1.220,95	\$ 1.323,26	\$ 1.425,58

* Cocientes de costo-eficacia (\$ por año de vida) de cada una de las estrategias para cada nivel de las variables que modificaron los resultados. El menor valor en cada situación corresponde a la estrategia con mejor relación costo-eficacia. El valor de cada variable analizada (que se va modificando para evaluar su efecto en el resultado final) a partir del cual la estrategia de ramipril deja de ser eficaz respecto del costo se denomina valor umbral. IAM: Infarto agudo de miocardio.

en primer lugar, más eficacia que las habituales y luego, deben tener buena relación costo-eficacia.

En este sentido, la indicación de ramipril para la prevención secundaria en pacientes de alto riesgo cardiovascular ha sido eficaz, de acuerdo con lo comunicado por los investigadores del estudio HOPE, (5, 6) llevado a cabo en varios países del mundo, entre ellos la Argentina; y también ha tenido buena relación costo-eficacia según un análisis realizado con pacientes del Reino Unido. (16)

En nuestro estudio, al conjugar los datos de eficacia del estudio HOPE con la tasa de uso de recursos y los costos de nuestro medio, hemos observado que la indicación de ramipril en dosis de 10 mg/día también es eficaz respecto del costo, con una relación costo-eficacia incremental de \$ -56, un costo casi neutral; es decir que el ramipril generó un ahorro de \$ 56 por cada año de vida salvada. Esto significa que el ramipril fue más eficaz y además tuvo un costo menor o neutral en relación con el placebo. Es necesario señalar que en este tipo de evaluaciones económicas, para decir que una conducta es eficaz respecto del costo, se acepta como estándar un cociente de costo-eficacia incremental menor de U\$S 50.000 por año de vida salvada, aunque este valor debería adecuarse a las circunstancias de cada país y a cada sistema de salud. Como ejemplo de una situación clínica aceptada tenemos la diálisis crónica, cuyo costo es de U\$S 35.000 por año de vida salvada.

El análisis de sensibilidad realizado en un amplio intervalo de valores de las variables relacionadas con uso de recursos y costos, permite "ajustar" las conclusiones a distintos escenarios. Así, la estrategia de dar ramipril tuvo buena relación costo-eficacia en casi todos los casos, excepto cuando su costo superase \$ 354 anuales, su eficacia fuera baja (RR mayor de 0,85), la expectativa de vida fuera menor de 71 años, la tasa de

IAM fuera menor del 1% y el costo promedio de la revascularización fuera menor de \$ 7.261.

Hasta donde conocemos, no existen análisis de costo-eficacia en prevención secundaria realizados con la aplicación de costos y uso de recursos en nuestro medio. En consecuencia no podemos hacer comparaciones con otras estrategias farmacológicas. A partir de experiencias de otros países, algunos autores (16) comparan favorablemente el ramipril con las estatinas y señalan una relación costo-eficacia incremental del ramipril de £ 5.300 por año de vida salvada *versus* £ 8.200 de las estatinas (17) considerando como horizonte temporal la expectativa de vida.

Con respecto al modelo empleado para el análisis, se consideraron el tratamiento con ramipril "de por vida" y los eventos anuales estables a partir de los 5 años. Dada la divergencia aun a los 5 años de las curvas de eventos del estudio HOPE, es probable que los beneficios incluso sean mayores con el tratamiento de largo plazo.

El análisis desde una perspectiva social sería el más apropiado, pero dada la imposibilidad de medir con precisión los costos indirectos (p. ej., productividad, pérdida de días de trabajo, etc.), se utilizó la perspectiva del financiador, que es el que abona el 50% del fármaco y también es aceptado en este tipo de estudios.

La información obtenida de ninguna manera puede extrapolarse a la prevención primaria y en ese caso sería necesario realizar antes un estudio de eficacia que sea favorable al agente investigado.

Limitaciones

El presente análisis aplicado a uso de recursos y costos de nuestro medio se basa en un estudio internacional, por lo cual la extrapolación de datos de eficacia a nuestros pacientes debe considerarse con cautela.

El estudio HOPE tuvo un seguimiento a 5 años y nuestro modelo asumió beneficios más allá de ese lap-

so; sin embargo, como ya se dijo, las curvas de eventos aún eran divergentes a ese tiempo, por lo cual los resultados, lejos de empeorar, podrían ser incluso mejores, aunque el cumplimiento fue progresivamente menor durante el estudio.

La extrapolación de datos de estudios aleatorizados a pacientes de registros prospectivos puede resultar inadecuada, ya que los pacientes suelen ser seleccionados, tratados y estudiados más obsesivamente y no siempre tienen una validez externa aceptable. (8, 9) Sin embargo, estos estudios son aceptados y constituyen el diseño de muchas publicaciones de la actualidad. En nuestro caso, los análisis de sensibilidad efectuados no mostraron cambios significativos de los resultados al modificar las estimaciones de las variables consideradas importantes.

Una última limitación podría ser la representatividad de los costos considerados. Por ese motivo hemos utilizado el promedio de información proveniente de distintos niveles (sistemas prepagos, obras sociales, estatales) y distintas instituciones de nuestro medio, por lo cual creemos que los valores se aproximan a la realidad. Se consideró el impacto de la inflación del año 2002, pero es difícil estimar cómo se comportarán los costos en los años siguientes. Al incorporar estos valores en nuestro análisis en forma exploratoria, las conclusiones no variaron en forma significativa.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados observados y luego de considerar las limitaciones previas, podemos concluir que la indicación de ramipril en una dosis de 10 mg/día para la prevención secundaria en pacientes de alto riesgo cardiovascular tiene buena relación costo-eficacia.

Por lo tanto, la aplicación de esta estrategia en pacientes mayores de 55 años con historia de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica o diabetes, sumado a un factor de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, colesterol elevado, LDL elevadas, tabaquismo o microalbuminuria documentada), puede resultar en años de vida salvados a un costo casi neutro. Esta circunstancia para el ramipril, en la cual una estrategia de prevención constituye un costo similar o incluso un ahorro, combinando costo similar o menor y mayor eficacia, es muy poco habitual para conductas de prevención cardiovascular, y resalta el importante papel potencial de los inhibidores de la enzima convertidora aún poco utilizados en este contexto.

SUMMARY

Cost-effectiveness of ramipril in high cardiovascular risk patients in Argentina

Objective

To perform a cost-effectiveness analysis of ramipril use in high risk cardiovascular patients in Argentina.

Methods

A cost-effectiveness analysis of ramipril *versus* placebo was performed based on the effectiveness data from HOPE trial, and cost and resources utilization in Argentina. A model was built using a decision tree that included death, cardiovascular events, development of new diabetes and diabetes complications. The incremental cost-effectiveness ratio was calculated as ramipril cost – placebo cost / ramipril life expectancy – placebo life expectancy. Results were expressed as argentine pesos (\$) per life-years saved, meaning the cost of an additional life year with ramipril use compared with placebo. To evaluate the effect of assumptions uncertainty, a sensitivity analysis was performed.

Results

The cost-effectiveness analysis of ramipril was favorable. Ramipril treatment saved \$ 56 in order to gain a year of life, because of a reduction in the incidence of events. The ratio between lower cost and higher effectiveness remained stable in sensitivity analyses, and only in the worst combination of variables generated cost.

Conclusion

These results obtained for ramipril, when a prevention strategy combines lower cost and higher effectiveness, is not frequent in cardiovascular prevention strategies, highlighting the potential role of angiotensin converting inhibitors in secondary prevention, which are seldom prescribed in this context.

Key words: Cardiovascular prevention - Ramipril - Cost effectiveness

BIBLIOGRAFÍA

1. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR, et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056-69.
2. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, Pouleur H, Salem D, Kostis J, et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992; 340: 117-8.
3. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62. [Erratum *N Engl J Med* 1993; 330: 152.]
5. The HOPE Study Investigators. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study: the design of a large, simple and clinical trials.
6. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
7. Yusuf S, Flather M, Pogue J, Hunt D, Varigos J, Piegas L, et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. *Lancet* 1998; 352: 507-14.
8. Drummond MF, Stoddart GL. Economic analysis and clinical trials. *Control Clin Trials* 1984; 5: 115-28.

9. Drummond MF, Davis L. Economic analysis alongside clinical trials: revisiting methodological issues. *Int J Technol Assess Health Care* 1991; 7: 561-73.
10. [No authors listed] Report from the Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals: Canada. *Int J Technol Assess Health Care* 1995; 11: 796-7.
11. Glennie JL, Torrance GW, Baladi JF, Berka C, Hubbard E, Menon D, et al. The revised Canadian Guidelines for the Economic Evaluation of Pharmaceuticals. *Pharmacoeconomics* 1999; 15: 459-68.
12. Indicadores básicos 2000. Ministerio de Salud, OPS. www.ops.org.ar/Indicadores2000.pdf
13. Newman SC. Mortality analysis and life table techniques. *Int J Epidemiol* 1985; 14: 186-8.
14. Beck JR, Pauker SG, Gottlieb JE, Klein K, Kassirer JP. A convenient approximation of life expectancy (the "DEALE"). II. Use in medical decision-making. *Am J Med* 1982; 73: 889-97.
15. Stalpers LJ, Van Gasteren HJ, Van Daal WA. DEALE-ing with life expectancy and mortality rates. *Med Decis Making* 1989; 9: 150-52.
16. Malik IS, Bhatia VK, Kooner JS. Cost effectiveness of ramipril treatment for cardiovascular risk reduction. *Heart* 2001; 85: 539-43.
17. Pickin DM, McCabe C, Ramsay LE, Payne N, Haq IU, Yeo WW, et al. Cost-effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitor (statin) treatment related to the risk of coronary heart disease and cost of drug treatment. *Heart* 1999; 82: 325-32.